

Prospectief gerandomiseerd klinisch onderzoek van een adjuvante therapie van een volledig geresecteerd merkelcelcarcinoom (MCC) met immuun-checkpoint-blokkerende antilichamen (Nivolumab, Opdivo®; Ipilimumab, Yervoy®) versus observatie

Gepubliceerd: 03-07-2019 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Primaire doelstelling: De inschatting van de werkzaamheid van een adjuvante Nivolumab-monotherapie bij volledig geresecteerde MCC-patiënten. Het primaire eindpunt is de ziektevrije overleving (disease-free survival, DFS) in arm A na 12 maanden,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Neoplastische en ectopische endocrinopathieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50102

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ADMEC-O

Aandoening

- Neoplastische en ectopische endocrinopathieën
- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

merkelcelcarcinoom (MCC) - neuroendocrien carcinoom van de huid

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: University Hospital Essen

Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb, Universiteit van Essen; Duitsland (niet commercieel)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: adjuvant, huidkanker, immuunmodulerende therapie, merkelcelcarcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van de studie is om de werkzaamheid van adjuvante nivolumab monotherapie na te gaan bij volledig geresecedeerde MCC patiënten. Het primaire eindpunt is de ziektevrije overleving (disease-free survival; DFS) in arm A op 12 maanden, gedefinieerd als het aantal patiënten in arm A, dat 12 maanden na randomisatie nog leeft en ziektevrij is, vergeleken met de ziektevrije overleving in arm B.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstellingen van de studie is het beoordelen van de veiligheid en extra effectiviteitsparameters van de behandeling met nivolumab bij MCC en de karakterisering van potentiële biomarkers. De secundaire eindpunten zijn:

- (i) ernstige bijwerkingen volgens CTCAE-criteria, versie 4.0, die definitief, waarschijnlijk of mogelijkwijze met de toediening van Nivolumab samenhangen,
- (ii) Totale overlevingspercentage na 12 maanden, gedefinieerd als het aantal levende patiënten 12 maanden na randomisatie gedeeld door het totaal aantal gerandomiseerde patiënten.

(iii) Overlevingspercentage (DFS rate) na 12 maanden, gedefinieerd als het aantal levende patiënten 12 maanden na randomisatie gedeeld door het totaal aantal gerandomiseerde patiënten.

Exploratieve onderzoeksdoelen:

(iv) ziektevrije en totale overleving

(v) Identificatie en validatie van prognostische / voorspellende biomarkers

zoals bijv. de immuunstatus, de kinetiek van het absolute aantal lymfocyten of karakteristieken van de micro-omgeving van de tumor.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Merkelcelcarcinoom is een zeldzame, zeer agressieve huidkanker en heeft na de begindiagnose een hoge mortaliteit. Deze hoge mortaliteitsgraad komt vooral doordat er tot nu toe geen duidelijke adjuvante therapie bestaat voor een volledig geresecteerd MCC, en dat geen van de huidige beschikbare therapeutische opties de totale overleving bij een reeds uitgezaaide ziekte kan verbeteren. Daarom zijn er nieuwe therapeutische strategieën nodig voor zowel de adjuvante therapie als de palliatieve behandeling.

Vergeleken met de meeste andere soorten kanker wordt MCC vooral geassocieerd met immuunsuppressie.

De 2 belangrijkste oorzaken voor MCC werden geïdentificeerd: ultraviolet (UV) licht en het Merkelcelpolyomavirus (MCPyV), wiens grote T antigen tot expressie wordt gebracht in tumorcellen en Rb inactieveert.

Ongeveer 80% van de MCCs zijn geassocieerd met MCPyV en deze patiënten hebben vaak MCPyV T-antigen-specifieke T cellen in hun perifeer bloed. Virus geassocieerde MCCs dragen een zeer laag aantal mutaties, dit in tegenstelling tot UV-geïnduceerd, MCPyV-negatieve MCCs die gekenmerkt worden door een hoeveelheid mutaties dat vergelijkbaar is met UW-geïnduceerd squameuze cel carcinoma. Verschillende studies hebben aangetoond dat ongeveer 50% van MCCs PD-L1 tot expressie brengen op tumorcellen of infiltrerende macrofagen. Inderdaad, recente rapporten tonen aan dat MCC voornamelijk ontvankelijk is voor immuuntherapie PD-1/PD-L1 blokkerende antilichamen.

Ongeveer de helft van de patiënten met volledig gereseceerd MCC krijgt binnen de eerste 2 jaar na de begindiagnose van deze zeer immunogene kanker een terugval locoregionaal of met metastasen op afstand. Bijgevolg, een immuunmodulerende therapie met ipilimumab (Yervoy) of nivolumab (Opdivo®) zou mogelijks de ziektevrije overleving alsook de totale overleving van MCC positief kunnen beïnvloeden indien het in een adjuvante setting wordt gegeven. Nivolumab monotherapie heeft een klinische activiteit aangetoond over verschillende tumortypes, inclusief gevorderd eerder behandeld melanoom, met een objectieve response van 20 - 41 % in 106 melanoma proefpersonen met verschillende dosissen van CA209-003. Het gerapporteerde voordeel van PD-1/PDL-1 blokkering in metastatisch MCC suggereert dat dit kan voor nivolumab ook verwacht kan worden.

In het initiële onderzoeksopzet was de immuunmodulerende behandeling gebaseerd op CTLA-4 blokkering door ipilimumab. De succesvolle toepassing van PD-1/PDL-1 blokkering in de palliatieve behandeling van MCC verandert echter de behandelingsmogelijkheden dusdanig dat andere behandelingen dan PD-1/PDL-1 blokkade moeilijk te verkopen zijn. Bovendien zijn er bij PD-1/PDL-1 blokkering minder bijwerkingen dan bij een ipilimumab-therapie. Daarom is de randomisatie in de vorige ipilimumab behandelingsarm A gestopt. In plaats daarvan worden nieuwe patiënten voor de Nivolumab-behandeling gerandomiseerd.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

De inschatting van de werkzaamheid van een adjuvante Nivolumab-monotherapie bij volledig gereseceerde MCC-patiënten. Het primaire eindpunt is de ziektevrije overleving (disease-free survival, DFS) in arm A na 12 maanden, gedefinieerd als het aantal patiënten, dat 12 maanden na randomisatie nog leeft en ziektevrij is vergeleken met de patiënten in arm B, die 12 maanden na randomisatie nog leven en ziektevrij zijn.

Secundaire doelstellingen:

De beoordeling van de veiligheid en extra effectiviteitsparameters van de behandeling met Nivolumab bij MCC en de karakterisering van potentiële biomarkers.

Secundaire eindpunten zijn:

- (i) ernstige bijwerkingen volgens CTCAE-criteria, versie 4.0, die definitief, waarschijnlijk of mogelijkerwijze met de toediening van Nivolumab samenhangen,
- (ii) Totale overlevingspercentage na 12 maanden, gedefinieerd als het aantal levende patiënten 12 maanden na randomisatie gedeeld door het totaal aantal gerandomiseerde patiënten.
- (iii) Overlevingspercentage (DFS rate) na 12 maanden, gedefinieerd als het aantal levende patiënten 12 maanden na randomisatie gedeeld door het totaal aantal gerandomiseerde patiënten.

Exploratieve onderzoeksdoelen:

(iv) ziektevrije en totale overleving

(v) Identificatie en validatie van prognostische / voorspellende biomarkers zoals bijv. de immuunstatus, de kinetiek van het absolute aantal lymfocyten of karakteristieken van de micro-omgeving van de tumor.

Onderzoeksopzet

Het gaat om een nationaal, open, gerandomiseerd, multicentrisch fase II-onderzoek met als doel de werkzaamheid van een adjuvante Nivolumab-behandeling bij volledig gereseceerde MCC-patiënten te onderzoeken. Aan het begin van het onderzoek werd als immunomodulerende behandeling het CTLA-4 blokkerende antilichaam Ipilimumab gebruikt. De succesvolle toepassing van PD-1/PD-L1 blokkerende antilichamen in de palliatieve behandeling van MCC (gepresenteerd op AACR, ASCO en ESMO) verandert echter de behandelingsmogelijkheden dusdanig dat andere behandelingen dan een PD-1/PD-L1-blokkade moeilijk te verkopen zijn. Bovendien zijn er bij een PD-1/PD-L1-blokkade minder bijwerkingen dan bij een Ipilimumab-therapie. Daarom is de randomisatie in de huidige arm A (Ipilimumab-therapie) gestopt. In plaats daarvan worden nieuwe patiënten voor de Nivolumab-behandeling gerandomiseerd. De patiënten die al zijn gerandomiseerd in de Ipilimumab-arm, worden descriptief beoordeeld met betrekking tot effectiviteit en veiligheid. Patiënten die tot nu toe al zijn gerandomiseerd in de controlegroep (arm B), worden samen met de nieuw gerandomiseerde patiënten van arm B beoordeeld. In totaal dienen 177 patiënten met een volledig gereseceerde MCC binnen een tijdsperiode van 36 maanden in deze studie te worden opgenomen. De patiënten worden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd voor de adjuvante behandeling met het PD-1-antilichaam Nivolumab (118 patiënten) of in de controlegroep (59 patiënten). De patiënten worden ingedeeld naar geslacht, leeftijd en ziektestadium, i.e. stadium I/II versus stadium III/IV met geen teken van ziekte (NED = no evidence of disease).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen met volledig gereseceerd MCC zullen gerandomiseerd worden in de verhouding 2:1 met nivolumab behandeling als adjuvante therapie ofwel enkel observatie. Proefpersonen worden ingedeeld naar geslacht, leeftijd en ziektestadium, i.e. stadium I/II versus stadium III/IV met geen tekenen van ziekte. Nivolumab wordt toegediend in een stabiele dosis van 480mg door middel van IV infusie elke 4 weken voor een maximum van 13 dosissen i.e. gedurende 1 jaar. De behandeling kan vervroegd worden afgebroken in geval van medicatie-gerelateerde AEs, progressieve ziekte of omwille van de voorkeur van de proefpersoon. Laboratoriumtesten zullen worden uitgevoerd en het resultaat zal beoordeeld worden voor de toediening van elke dosis van de studiemedicatie. De evaluatie van de tumor zal elke 12 weken gebeuren tijdens de behandelingsfase. Tijdens de behandelingsfase zullen dezelfde onderzoeksmethoden (e.g. ultrasonografie, CT of MRI scans) worden gebruikt die

zijn gebruikt tijdens baseline.

Inschatting van belasting en risico

Het overzicht van de frequentie en timing van de verschillende onderzoeksprocedures kan teruggevonden worden in het protocol (Tabel 4, pagina's 33 en 34).

Bij aanvang van de studie zullen de volgende procedures en testen uitgevoerd worden: toestemmingsverklaring, verzamelen van demografische gegevens, medische en chirurgische voorgeschiedenis, oftalmologisch onderzoek (indien klinisch relevant), centrale bevestiging van de histologische diagnose van MCC, ECG, volledig lichamelijk onderzoek, bloed sampling, testen voor hepatitis B/C en HIV, urine onderzoeken tumor evaluatie en collecteren van bloedmonsters voor het translationeel onderzoeksproject.

Het evalueren of de patiënt al dan niet geschikt is om deel te nemen aan de studie zal worden uitgevoerd aan de hand van de inclusie en exclusie criteria.

Voor patiënten die gerandomiseerd worden in de behandelingsarm zal Nivolumab worden toegediend met een dosis van 480 mg door middel van IV infusie en dit elke 4 weken met een maximum van 13 dosissen, i.e. gedurende een jaar. De behandeling kan vroeger worden afgebroken indien er zich drug-gerelateerde AEs voordoen, omwille van een progressieve ziekte of omdat de patiënt dit wil.

Lab evaluaties zullen worden uitgevoerd en de resultaten zullen worden geëvalueerd voor elke toediening van de studiebehandeling. De evaluatie van de tumor zal elke 12 weken plaatsvinden tijdens de behandelingsfase. Dezelfde onderzoeksprocedures (e.g. ultrasonografie, CT of MRI scans) die tijdens baseline werden gebruikt, zullen ook tijdens de behandelingsfase worden uitgevoerd. De patiënten zullen elke 4 weken geëvalueerd worden: lichamelijk onderzoek en vitale functies, urine testen. De patiënten zullen gevraagd worden om elke 3 maanden tijdens de behandelingsperiode een vragenlijst (over levenskwaliteit) in te vullen. Tumorweefsel zal gecollecteerd worden aan het einde van de studiebehandeling voor het translationeel onderzoeksproject.

De ziekte zal geëvalueerd worden bij baseline en 12 weken na de eerste toediening van nivolumab (behandelingsarm) of na randomisatie (observatie arm). Daarna zal de ziekte elke 12 weken worden geëvalueerd in de afwezigheid van progressieve ziekte tot aan het einde van de studie, met een maximum van 2 jaar na de eerste behandelingsdosis (behandelingsarm) of na randomisatie (observatiearm) voor elke patiënt volgens de huidige Duitse en Europese richtlijnen voor de behandeling van MCC patiënten.

Dezelfde evaluatietechnieken (e.g. ultrasonografie, CT of MRI scans) die tijdens baseline werden gebruikt, zullen ook worden uitgevoerd tijdens de opvolgperiode. Bijkomend zal ook de overleving worden opgevolgd worden elke 12 weken na het einde van de behandeling.

Voor alle gerandomiseerde patiënten zal de opvolgperiode maximum 2 jaar duren.

De follow-up van patiënten die gerandomiseerd werden in de observatiearm zal starten bij de datum van randomisatie en zal maximaal 2 jaar duren of tot het toestemmingsformulier werd teruggetrokken, loss to follow-up, sterfte of het einde van de studie (hetgeen als eerste voorvalt).

Voor de patiënten die gerandomiseerd werden in de behandelingsarmen zal de follow-up periode starten na de toediening van de laatste dosis van het onderzoeksmiddel. De follow-up periode duurt tot het terugtrekken van het toestemmingsformulier, loss to follow-up, sterfte of het einde van de studie (hetgeen het eerste voorvalt).

Er zullen geen patiëntendagboeken moeten ingevuld worden.

Contactpersonen

Publiek

University Hospital Essen

Hufeland Str. 55
Essen 45122
DE

Wetenschappelijk

University Hospital Essen

Hufeland Str. 55
Essen 45122
DE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. In het bezit zijn van een ondertekend toestemmingsformulier.
2. Centraal histologisch bevestigd merkelcelcarcinoom (MCC).
3. Complete resectie van alle MCC-manifestaties binnen 12 weken voor deelname aan het onderzoek (ondertekend toestemmingsformulier).
4. Momenteel geen aanwezige metastasen (bevestigd door standard imaging-technieken (bijv. volgens de S2k-richtlijnen)),
5. Geen vorige systemische therapie van de MCC.
6. Vereiste laboratoriumwaarden:
Leukocyten (WBC) $\geq 2000/\mu\text{L}$
Neutrofielen (ANC) $\geq 1000/\mu\text{L}$
Trombocyten $\geq 75 \times 10^3/\mu\text{L}$
Hemoglobine $\geq 8 \text{ g/dL}$ ($\geq 80 \text{ g/L}$)
Creatinine $\leq 2,0 \times \text{ULN}$
AST/ALT $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
Bilirubine (totaal) $\leq 2,0 \times \text{ULN}$ (behalve patiënten met het syndroom van Gilbert, die moeten een bilirubinewaarde (totaal) van minder dan $3,0 \text{ mg/dL}$ hebben.),
7. ECOG-performance status van 0 of 1.
8. Geen actieve of chronische infectie met hiv, hepatitis B of C.
9. Mannen en vrouwen, ≥ 18 jaar,
10. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten tijdens de behandelingsfase nog 5 maanden na de laatste dosis Nivolumab een geschikt voorbehoedsmiddel gebruiken (Pearl-Index <1) om zwangerschap te voorkomen en het risico op een zwangerschap te minimaliseren. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd zijn alle vrouwen die hun menarche al hebben gehad en geen succesvolle operatieve sterilisatie (hysterectomie, bilaterale tubaligatuur, bilaterale tubaligatuur ovariëctomie) hebben ondergaan of zich niet in de postmenopauzale stadium bevinden. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten binnen 72 uur voor het begin van de therapie met Nivolumab een negatieve serum- of urine-zwangerschapstest (minimum gevoeligheid 25 IU/L of equivalente eenheden HCG) laten zien.
11. Mannen die vruchtbaar zijn moeten tijdens de behandelingsfase nog 7 maanden na de laatste dosis Nivolumab een geschikt voorbehoedsmiddel gebruiken om te voorkomen dat een conceptie plaatsvindt en het risico op een zwangerschap te minimaliseren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

1. Auto-immuunziekte: Patiënten met een voorgeschiedenis van darmontstekingen, inclusief colitus ulcerosa en de ziekte van Crohn, zijn uitgesloten van deze studie. Dit geldt ook voor patiënten met een voorgeschiedenis van een symptomatische aandoening die een systemische behandeling met steroïden vereist (bijv. reumatoïde artritis, progressieve systemische sclerose, systemische lupus erythematosus, auto-immune vasculitis); auto-immune motorische neuropathieën.
2. Andere ernstige aandoeningen, bijv. ernstige aandoeningen die een behandeling met antibiotica vereisen.
3. Het is bekend dat een patiënt hiv-positief is of aan andere chronische infecties lijdt (HBV, HCV) of er is bevestigd of wordt vermoed dat er sprake is van een andere immunosuppressieve of immunodeficiënte toestand.
4. Elke aanwezige medische of psychiatrische toestand die volgens de mening van de onderzoeker de toediening van Nivolumab gevaarlijk maakt of de interpretatie van ongewenste bijwerkingen bemoeilijkt, zoals bijv. een situatie die met regelmatige diarree in verband wordt gebracht.
5. Elke niet-oncologische vaccintherapie tot een maand voor of na een Nivolumab dosis.
6. Een vorige behandeling met een T-cel-potentiërend middel (bijv. IL-2, interferon, anti-CTLA-4, anti-CD137, anti-PD1, anti-PDL1, of anti-OX40-antilichamen).
7. Chronisch gebruik van immunosuppressiva of systemische corticosteroïden.
8. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, zoals gedefinieerd in hoofdstuk 5.1 van het protocol die:
 - geen acceptabele voorbehoedsmiddelen willen/kunnen gebruiken om een zwangerschap tijdens de behandelingsfase en tot 5 maanden na de beëindiging van de therapie met Nivolumab te voorkomen
 - tijdens het onderzoek van de baseline een positieve reactie geven op de zwangerschapstest
 - zwanger zijn of borstvoeding geven.
9. De patiënt lijdt aan psychiatrische stoornissen of verslavingen die zijn/haar vaardigheden beïnvloeden om een toestemmingsverklaring af te geven of om zich aan het onderzoeksprotocol te houden.
10. Gedetineerden of proefpersonen die voor een behandeling van een psychiatrische of fysieke (bijv. infectieuze) aandoening gedwongen in een gesloten inrichting zitten (onvrijwillig opgesloten).
11. Mannen die vruchtbaar zijn en die niet bereid zijn een geschikt voorbehoedsmiddel te gebruiken om een zwangerschap tijdens de behandelingsfase en tot 7 maanden na de beëindiging van de therapie met Nivolumab te voorkomen.
12. Gebruik van een testmiddel of een niet goedgekeurd preparaat (geneesmiddel of vaccin) naast het onderzoeksmiddel.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	11-05-2020
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Opdivo®
Generieke naam:	Nivolumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	03-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2013-000043-78-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02196961
CCMO	NL67336.031.19